

УДК: 616.2-002.1-084-053.4

Височина І.Л., Марченко Е.Є., Башкірова Н.С.

## **ОПТИМІЗАЦІЯ ЗАХОДІВ ЩОДО СЕЗОННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

Кафедра сімейної медицини ФПО, вул. Держинського, 9; м.  
Дніпропетровськ, 49044, Україна

E-mail: vysochynail@gmail.com

Visochina I.L., Marchenko E.E., Bashkistrova N.S.

## **OPTIMIZATION OF SEASONAL PROPHYLAXIS OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN OF PRESCHOOL AGE**

SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"

Department of Family Medicine FPO, Dzerzhinsky str., 9,  
Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine.

**Ключові слова:** ГРІ, діти дошкільного віку, сезонна профілактика

**Key words:** ARI, pre-school children, seasonal prophylaxis

**Реферат. Оптимизация сезонной профилактики острых респираторных инфекций у детей дошкольного возраста. Высочина И.Л., Марченко Э.Е., Башкирова Н.С.**

Целью данной работы было изучение эффективности разных схем сезонной профилактики ОРВИ у детей дошкольного возраста с использованием рекомбинантного интерферона альфа-2b, комбинированного назального спрея морской воды с прополисом и их комбинации. Актуальность настоящего исследования связана с сохранением высокой частоты ОРВИ в детской популяции, а выбор объема профилактических мероприятий предопределен тем, что дефицит продукции IFN первого типа и приводит к развитию острых респираторных инфекций, в том числе и частых. Материалы и методы: под нашим наблюдением находилось 120 детей в возрасте от 3 до 6 лет, которые по объему профилактических мероприятий были разделены на 4 подгруппы наблюдения по 30 детей (первая подгруппа получала рекомбинантный интерферон альфа-2b (Виферон), вторая подгруппа - комбинированный назальный спрей морской воды с прополисом (Атомер-прополис), третья подгруппа - комбинация препаратов Виферон и Атомер-прополис, четвертая - группа сравнения не получали

медикаментозную профилактику ОРВИ). Обобщение результатов оценки клинко - иммунологической эффективности проведения профилактики ОРВИ показало, что проведение сезонной профилактики этих заболеваний у детей дошкольного возраста с использованием рекомбинантного интерферона альфа-2b (Виферон) и / или комбинированного назального спрея морской воды с прополисом целесообразно, безопасно и эффективно в 88,9% наблюдений.

**Abstract. Optimization of seasonal prophylaxis of acute respiratory viral infections in children of preschool age.** Visochina I.L., Marchenko E.С., Bashkirova N.S.

The aim of this work was to study the effectiveness of various schemes of seasonal prophylaxis of acute respiratory viral infections in children of preschool age with the use of recombinant interferon alfa-2b, a combined nasal spray of sea water with propolis, and combinations thereof. The relevance of this study is related to the preservation of the high frequency of ARI in the pediatric population, and the choice of the scope of preventive measures predeterminirovan the deficit IFN production of the first type leads to the development of ARI, including frequent. Materials and Methods: We observed 120 children aged 3 to 6 years, which in terms of preventive measures were divided into 4 subgroups of observations on 30 children (first subgroup received recombinant interferon alfa-2b (Viferon), a second subgroup - the combined nasal seawater spray with propolis (propolis-Atomer), the third subgroup - a combination of drugs and Viferon Atomer-propolis, the fourth - the comparison group did not receive pharmacological prophylaxis ARI). Summary of results of assessment of the clinical and immunologcheskoy effectiveness of the prevention of seasonal ARI showed that conducting seasonal prophylaxis of acute respiratory viral infections in children of preschool age with the use of recombinant interferon alfa-2b (Viferon) and / or a combination of a nasal spray of sea water with propolis appropriate, safe and effective in 88, 9% of cases.

**Вступ.** Актуальність пошуку, розробки та впровадження нових підходів, або оптимізація існуючих в практичній медицині заходів щодо профілактики гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) у дітей є безперечною, як з огляду основних епідеміологічних характеристик ГРІ, які характеризується масовістю, сезонністю та циклічністю, так і сталістю високої питомої ваги грипу та ГРІ в структурі інфекційної захворюваності в світі (за даними різних авторів від 80% до 95%), високими ризиками формування ускладненого перебігу та летальності [3, 7, 8, 14].

Розвиток та досягнення молекулярної біології сьогодення призвели не тільки до появи нових знань щодо молекулярних механізмів розвитку інфекційного процесу, але й дали поштовх до змін клінічного мислення лікаря XXI століття. На теперішній час патогенез розвитку ГРІ освітлюється через систему Toll-подібних рецепторів, збудження яких активує сигнальні шляхи, активацію і модуляцію транскрипції IFN-стимульованих генів, які визначають рівень активності противірусних механізмів, що призводять до пригнічення реплікації вірусів, індукують процес елімінації вірусних агентів, підсилюють цитотоксичну активність НК-клітин, цитотоксичних Т-лімфоцитів, надають проапоптичну і імуномодуючу дію [1, 4, 9-14]. Система IFN відноситься до числа швидко реагуючих, а утворення і дію IFN можна розглядати як найважливіший механізм вродженого імунітету, який грає одну з ключових ролей в прозапальних і протизапальних каскадах цитокінів [1, 11, 13].

Вивчення IFN зазнало стрімку еволюцію від простого експериментального спостереження до розробки наукового підґрунтя створення нового покоління медичних біологічних препаратів – групи рекомбінантних людських інтерферонів альфа, які мають достатню доказову базу їх безпечності та ефективності при інфекційному процесі, і насамперед при ГРІ [4, 7, 8, 14], і використання яких є обґрунтованим з огляду на факт того, що саме дефіцит продукції IFN першого типу призводить до розвитку ГРІ, в тому разі і частих [9, 12, 13].

Найбільш вразливими щодо розвитку ГРІ є діти дошкільного віку, які в дитячій популяції мають найвищі показники інфекційної захворюваності, в цьому віці формують когорту дітей з рекурентними ГРІ, найчастіше реалізують ускладнений перебіг ГРІ [3, 7], що предерміновано анатомо-фізіологічними особливостями становлення імунітету, насамперед вродженого, і пов'язано в більшості випадків з

функціональним дефіцитом роботи інтерференової системи та зниженням мукозального імунітету слизових верхніх дихальних шляхів.

Вище означене обумовило мету та дизайн дійсного дослідження.

**Метою роботи** було вивчення ефективності сезонної профілактики ГРІ у дітей дошкільного віку з використанням рекомбінантного інтерферону альфа-2b, комбінованого назального спрею морської води з прополісом та їх комбінації.

**Матеріали та методи:** під нашим наглядом знаходилось 120 дітей віком від 3 до 6 років, які за обсягом профілактичних заходів були поділені на 4 підгрупи спостереження. Всі підгрупи були рандомізованими і співставленими – по 30 дітей в кожній підгрупі, причому, призначення обсягу профілактичних заходів (перша підгрупа – рекомбінантний інтерферон альфа-2b (Віферон) [5], друга підгрупа – комбінований назальний спрей морської води з прополісом (Атомер-прополіс) [5], третя підгрупа – комбінація препаратів Віферон та Атомер - прополіс, четверта група порівняння – не отримували медикаментозну профілактику ГРІ) проводився випадковим методом, за терміном – співпадало зі збільшенням сезонної захворюваності на ГРІ в місті.

Необхідність проведення сезонної профілактики була обумовлена наявністю в анамнезі синдрому дезадаптації входження в організований колектив, наявністю в анамнезі активності хронічних вогнищ інфекції верхніх дихальних шляхів, наявність в анамнезі рекурентних ГРІ та високим ризиком розвинення ГРІ в умовах контакту по групі в дитячому садочку, та/або контактом в сім'ї хворого на ГРІ (батько, мати, брати, сестри).

Робота проводилась базі консультативно-діагностичного дитячого медичного центру «НАШІ ДІТИ», м. Дніпропетровськ. Можливість проведення даного дослідження була узгоджена на рівні біоетичного комітету, проводилась за поінформованою угодою з батьками дитини та

у всіх випадках була ініційована проханням батьків щодо проведення заходів профілактики сезонних ГРІ.

Рекомбінантний інтерферон альфа-2b (Віферон) використовувався по 150 000 МЕ впродовж 30 днів та призначався за схемою: перші 10 днів – по 150 тис. МЕ два рази на день з інтервалом 12 год., наступні 10 днів – по 150 тис. МЕ два рази на добу через день, останні 10 днів курсу – по 150 тис. МЕ два рази на добу через два дні. Назальний спрей морської води з прополісом (Атомер-прополіс) призначався по 2 вприскування в кожний носовий хід 1 раз на добу протягом 30 днів.

Оцінка ефективності в динаміці спостереження після проведення профілактичних заходів впродовж шести місяців базувалась на аналізі клініко-анамнестичних даних (індекс резистентності, частота захворювань на ГРІ, яких не вдалося запобігти, тяжкість та тривалість основних симптомів ГРІ, наявність та характер ускладнень ГРІ), показників мікробіоценозу слизових верхніх дихальних шляхів (мікробіологічне дослідження висівів зіву та носу), імунологічних досліджень (вміст сироваткового IgA). Всі методики, які використовувались в даному дослідженні були стандартизованими і виконувались в спеціалізованих сертифікованих лабораторіях за вибором батьків.

Розрахунок індексу резистентності (ІР) проводили за формулою відношення кількості ГРІ до кількості місяців, на протязі яких дитина знаходилась під спостереженням. Резистентність організму дитини за даним індексом оцінювали за наступними показниками: добра: кратність ГРІ – 0-3 рази на рік ( $IP < 0,32$ ); знижена: кратність ГРІ – 4-5 рази на рік ( $IP = 0,33-0,49$ ); низька: кратність ГРІ – 6-7 разів на рік ( $IP = 0,5-0,67$ ); дуже низька: кратність – 8 та більше разів на рік ( $IP > 0,67$ ).

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням пара- та непараметричних методів статистичної обробки [2, 6].

## Результати дослідження та їх обговорення

Всі діти, яким було запропоновано медикаментозна профілактика сезонних ГРІ, на фоні проведення терапії не мали будь яких ускладнень терапії, перенесення препаратів за оцінкою батьків було «добрим» та/або «відмінним».

За нашими даними, всі діти основної групи спостереження, не залежно від обсягу профілактичних заходів, в порівнянні з четвертою, контрольною групою, в катамнезі спостереження зменшували кратність ГРІ, що характеризувалось динамікою змін індексу резистентності (рис.1).

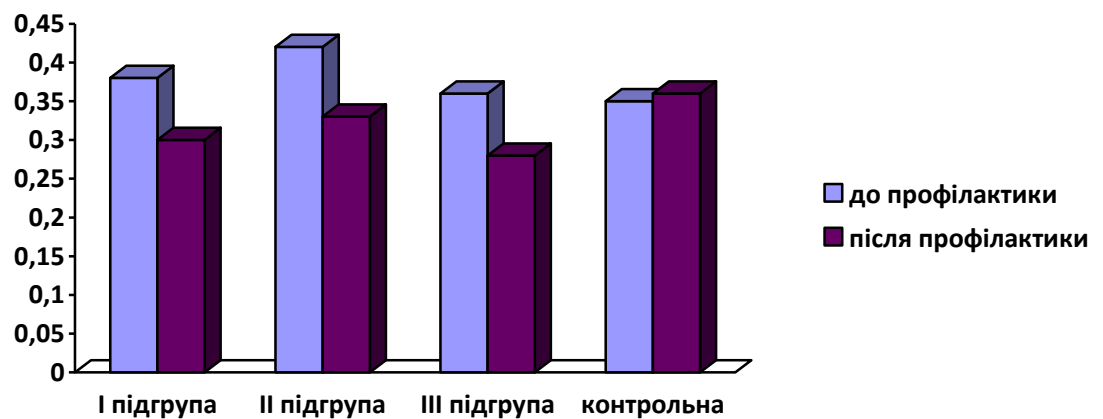


Рисунок 1. Динаміка змін індексу резистентності до та після профілактичних заходів в групах обстежених дітей

У дітей основної групи, які захворіли на ГРІ вже після проведення профілактичних заходів, не залежно від обсягу профілактичних заходів, ті ГРІ, яких не вдалося запобігти, перебігали лише в легкій, неускладненій формі та не тривалий час (рис.2), що в катамнезі характеризувалось зменшенням вдвічі кількості епізодів з ускладненим перебігом ГРІ за рахунок зменшення реалізації таких ускладнень, як отит, синусит, бронхіт ( $p \leq 0,03$ ).

За нашими даними (рис. 2), в динаміці спостереження в першій підгрупі спостереження середня тривалість тих ГРІ, яких не вдалося

запобігти, зменшилась на 3,6 доби, в другій підгрупі - на 1,6 доби, в третій підгрупі - на 3,3 доби ( $p \leq 0,03$ ), в контрольній групі показник середньої тривалості майже не змінився ( $p \geq 0,05$ ). Дані позитивні зміни у дітей перших трьох підгруп спостереження супроводжувались і зменшенням показника середньої тривалості гіпертермічного синдрому, як основного показника виразності інтоксикації та тяжкості стану дитини, тривалість якого в першій підгрупі зменшилась на 2,9 діб, в другій підгрупі - на 1,7 діб, в третій підгрупі на 2,8 діб ( $p \leq 0,03$ ).

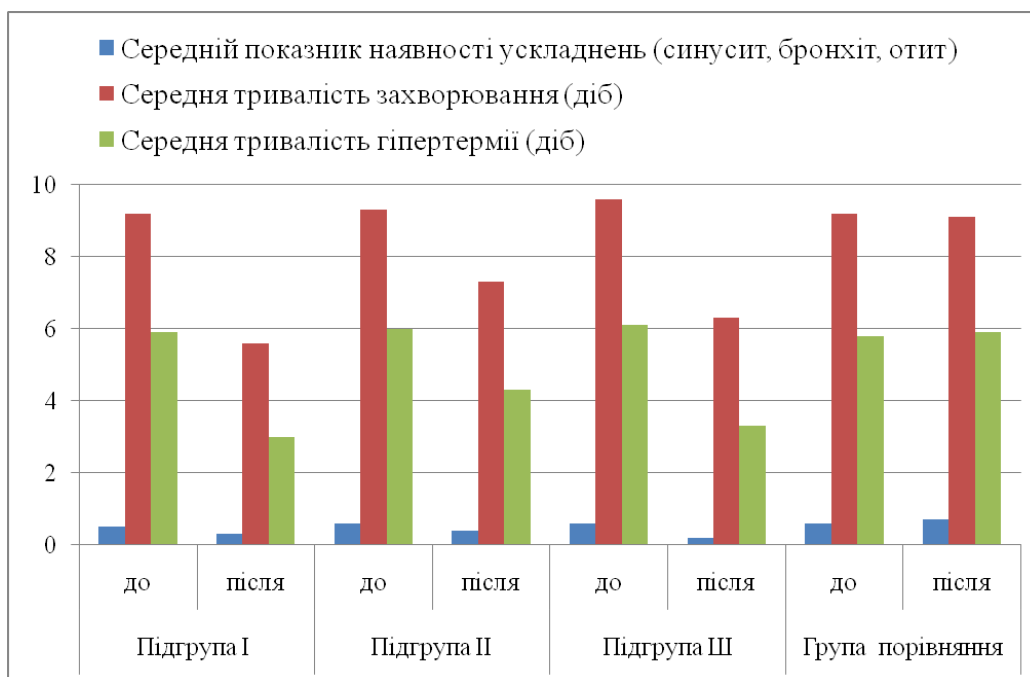


Рисунок 2. Динаміка клініко-анамнестичних показників до та після проведення різного обсягу профілактичних заходів щодо контролю ГРІ

З врахуванням вікових особливостей мукозального імунітету, що в клініці найчастіше супроводжується порушеннями мікробіоценозу слизових біотопів верхніх дихальних шляхів, нами проведено мікробіологічне дослідження висівів зі слизових зіву та носу до та після профілактичних схем корекції сезонних ГРІ (рис. 3).

Аналіз результатів мікробіологічного дослідження показав, що в стані соматичного благополуччя більшість обстежених нами дітей (65% всіх спостережень) до початку проведення профілактичних заходів щодо зниження сезонних ГРІ мали прояви порушень мікробіоценозу слизових

зіву та/або носу за рахунок присутності в титрі більше, ніж  $10^6$  КУО/мл таких бактерій, як *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (рис. 3).

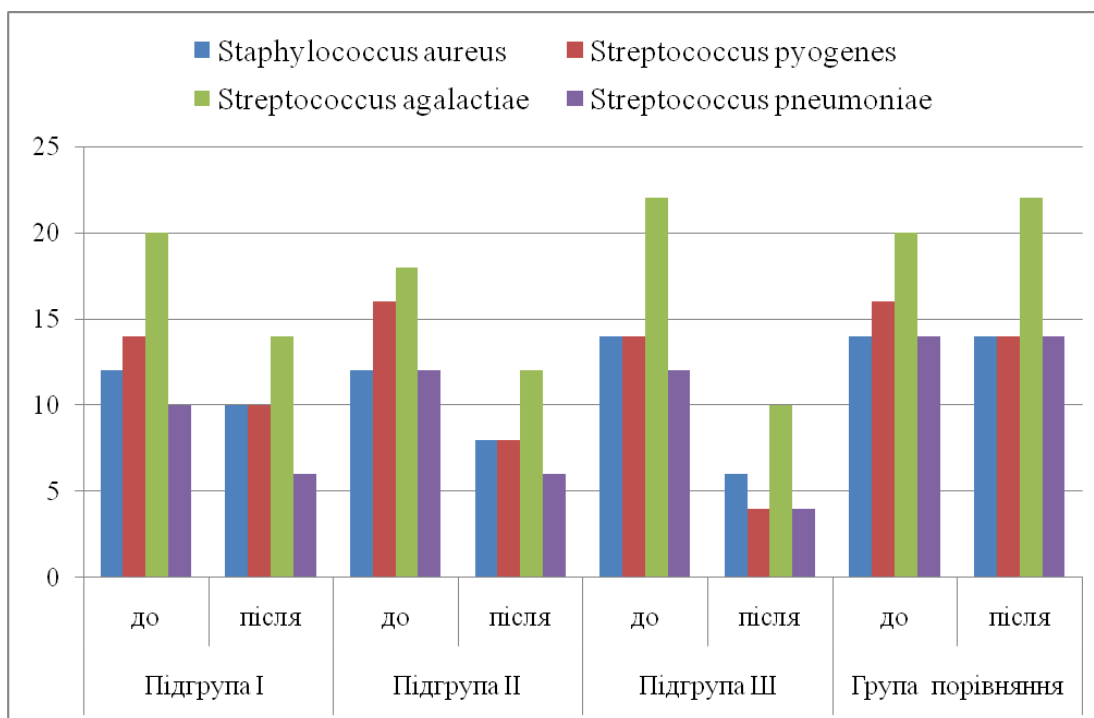


Рисунок 3. Динаміка змін абсолютної кількості обстежених дітей з порушеннями мікробіоценозу носоглотки до та після проведення різного обсягу профілактичних заходів щодо контролю ГРІ

За нашими даними, відновлення стану мікробіоценозу реєструвалось у більшості дітей другої та третьої підгруп ( $p < 0,05$ ), що за нашою думкою, насамперед було пов'язано з використанням в схемах профілактики комбінованого назального спрею, який містить місцевий антисептик прополіс.

Аналіз динаміки вмісту сироваткового IgA (рис. 4) у обстежених дітей до та в динаміці катamnестичного спостереження після профілактики (тричі - через 1, 2 та 3 місяці після закінчення профілактичних заходів), показав, що концентрація сироваткового імуноглобуліну А (IgA) зростала у всіх дітей, які отримували профілактичні заходи, але достовірно ( $p < 0,05$ ) вміст IgA підвищився лише у сироватці крові дітей третьої підгрупи, які одночасно отримували два препарати - рекомбінантний інтерферон альфа-2b та



комбінований назальний спрей морської води з прополісом (рис. 4). В групі порівняння, за нашими даними, (рис. 4) не відбувалось будь-яких коливань концентрації сироваткового IgA .

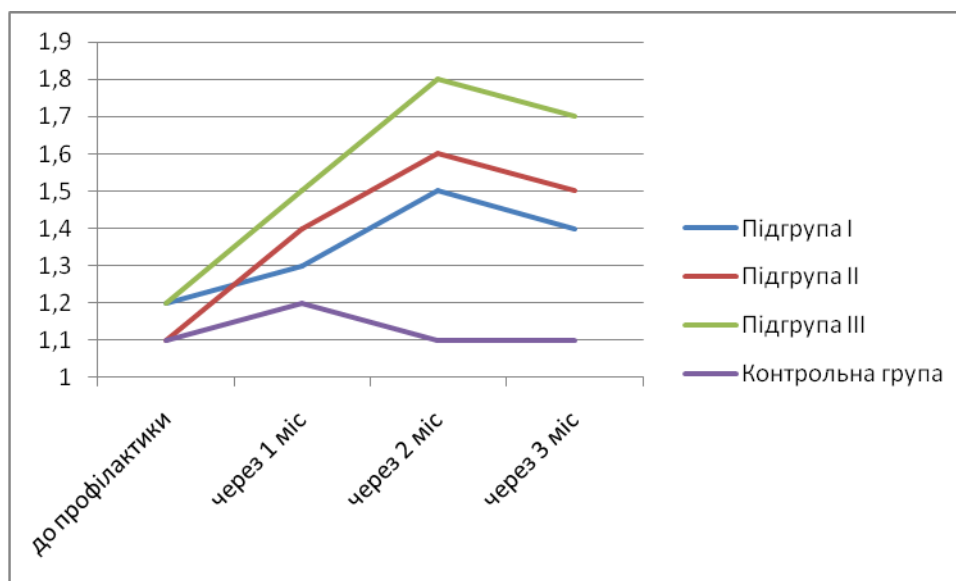


Рисунок 4. Динаміка змін вмісту сироваткового IgA у обстежених дітей до та після профілактики (впродовж 3 місяців катамнестичного спостереження).

Таким чином, проведення сезонної профілактики ГРІ у дітей дошкільного віку є доцільним, ефективним заходом, що зменшує кратність ГРІ, знижує ризики ускладненого перебігу ГРІ та відновлює якість життя не лише дитини, але й всієї сім'ї.

Серед дітей, які знаходились під нашим наглядом та отримували профілактику ГРІ, в 11,1% дійсних спостережень, на жаль, частота епізодів захворювання на ГРІ, індекс резистентності, рівень сироваткового IgA та терміни тривалості захворювання не змінилися, що вказує на наявність достатньо низької імунологічної резистентності у цих пацієнтів та формування інших механізмів збереження частоти та важкості перебігу ГРІ в даній когорті дітей, що обумовлює необхідність пошуку причин цього феномену, і, можливо, додаткового обстеження дитини.

## Висновки

1. Проведення сезонної профілактики ГРІ у дітей дошкільного віку з використанням рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Віферон) та/або комбінованого назального спрею морської води з прополісом (Атомер-прополіс) є доцільним, безпечним та ефективним у 88,9% спостережень.

2. Обсяг та вибір профілактичних засобів дозволяють впливати на різні механізми розвитку ГРІ, що обумовлює відсутність тотожності мікробіологічної та імунологічної ефективності профілактики серед обстежених дітей, але характеризується подібністю клінічних характеристик.

3. У дітей дошкільного віку найбільш оптимальним з метою профілактики сезонних ГРІ є використання рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Віферон) та комбінованого назального спрею морської води з прополісом (Атомер-прополіс).

### **Література**

1. Абатуров А. Е. Роль интерферонов в противирусной защите респираторного тракта / А. Е. Абатуров, Е.И. Юлиш // Здоровье ребенка. - 2007- №5(8). – С. 136–144.
2. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е.В. Гублер. - Л.: Медицина, 1990. — 175 с.
3. Державний комітет статистики України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [www.ukrstat.gov.ua](http://www.ukrstat.gov.ua).
4. Ершов Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). // Ф.И. Ершов, О.И. Киселев – М.: ГЭОТАР, 2005.
5. Компендиум. Лекарственные препараты on line// [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://compendium.com.ua>.
6. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. /С.Н. Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич – К.: Морион. – 2000. - 320 с.
7. Марушко Ю.В. Функціонування системи місцевого імунітету та її особливості в дітей, які часто хворіють на респіраторні інфекції / Ю.В. Марушко, О.С. Мовчан, Т.В. Марушко // Український медичний часопис - № 1 (99) – 2014 . - С. 41- 45.
8. Романцов М.Г. Противовирусные препараты для лечения ОРВИ и гриппа у детей (клинический обзор) / М.Г. Романцов, Ф.И. Ершов, А.Л. Коваленко // Фундаментальные исследования. – 2010. – №9 – С. 76-87.

9. Ank N., West H., Paludan S.R. IFN-I: novel antiviral cytokines // J. Interferon. Cytokine Res. — 2006. — Vol. 26. — P. 373-379.
10. Colonna M. TLR pathways and IFN-regulatory factors: to each its own // Eur. J. Immunol. — 2007. — Vol. 37, № 2. — P. 306-309.
11. Parmar S., Plataniias L.C. Interferons: mechanisms of action and clinical applications // Curr. Opin. Oncol. — 2003. — Vol. 15. — P. 431-439.
12. Samuel C.E. Antiviral Actions of Interferons // Clin. Microbiol. Rev. — 2001. — Vol. 14, № 4. — P. 778-809.
13. Tovey M.G. Adjuvant activity of interferon alpha in influenza vaccination / M.G. Tovey, F. Bloch, O. Launay and other.// Cytokines. — 2006. — 17. — 132.
14. Vilcek J. Fifty years of interferon research: aiming at a moving target // Immunity. — 2006. — Vol. 25, № 3. — P. 343-348.

### References.

1. Abaturov A. E. [The role of interferons in antiviral defense respiratory tract] Zdorov'e rebenka. 2007;5(8):136–144. Russian
2. Gubler E.V. Informatics in pathology, clinical medicine and pediatrics L.: Meditsina;1990.
3. Derzhavniy komitet statistiki Ukraïni [Internet]. Available from: [www.ukrstat.gov.ua](http://www.ukrstat.gov.ua).
4. Ershov F.I. Interferons and their inducers (from molecules to drugs). M.: GEOTAR; 2005.
5. Kompendium. Lekarstvennye preparaty on line [Internet]. Available from: <http://compendium.com.ua>.
6. Lapach S.N. Statistical methods in biomedical research using Excel. K.: Morion; 2000.
7. Marushko Yu.V. [Funktsionuvannya Sistemi mistsevogo imunitetu that ii osoblivosti in ditey, SSMSC often hvoriyut on respiratorni infektsii.] Ukraïns'kiy medichniy chasopis. 2014; 1 (99): 41- 45. Ukrainian
8. Romantsov M.G. [Antiviral drugs for the treatment of influenza and acute respiratory viral infections in children (clinical review) Fundamental'nye issledovaniya. 2010;9:76-87. Russian
9. Ank N., West H., Paludan S.R. IFN-I: novel antiviral cytokines. J. Interferon. Cytokine Res. 2006;26:373-379.
10. Colonna M. TLR pathways and IFN-regulatory factors: to each its own. Eur. J. Immunol. 2007; 37(2): 306-309.
11. Parmar S., Plataniias L.C. Interferons: mechanisms of action and clinical applications. Curr. Opin. Oncol. 2003;15:431-439.
12. Samuel C.E. Antiviral Actions of Interferons. Clin. Microbiol. Rev. 2001;14 (4):778-809.
13. Tovey M.G., Bloch F., Launay O. and other. Adjuvant activity of interferon alpha in influenza vaccination. Cytokines. 2006; 17:132.
14. Vilcek J. Fifty years of interferon research: aiming at a moving target. Immunity. 2006; 25(3): 343-348.